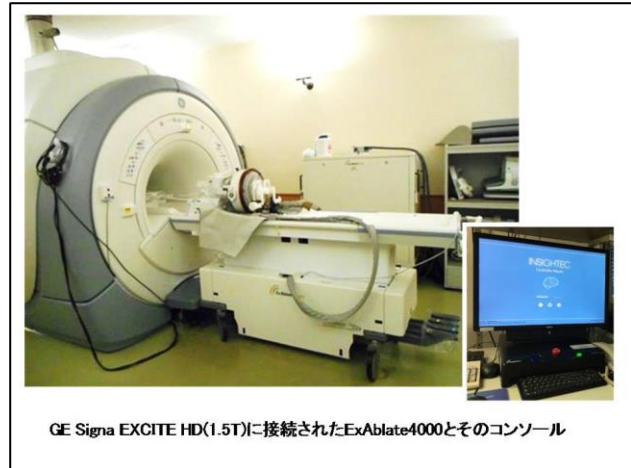


福西 康修

彩都友誼会病院 放射線部

2015年9月、彩都友誼会病院に InSightec 社製の集束超音波治療装置 ExAblate4000 が導入された。イスラエル製の装置である。既存の 1.5T MR 装置 (Signa EXCITE HDxT GE ヘルスケア・ジャパン株式会社製) にドッキングさせる形で使用が可能となっている。当院への導入は日本で 4 番目であり、導入時点では薬事承認がおりておらず、個人輸入の形で導入された。



集束超音波治療装置の歴史はやや古く、過去には乳がんや子宮筋腫を対象として低侵襲的治療に試験的に用いられていた経緯がある。2004年10月、症候性子宮筋腫の症状改善への適用を意図した ExAblate 2000 が米国で PMA 承認された。その後、本邦においても GE ヘルスケア・ジャパン (株) を製造販売業者として承認申請がなされ、2009年9月に製造販売承認を取得した。更に、2012年10月に米国 PMA 承認を得た骨転移がんに対する疼痛の緩和治療の適用を追加する製造販売承認を 2014年11月に取得している。(※後に承認整理されている)

当院では照射部位が頭部となる「本態性振戦」の治療を目的とし導入された。しかしながら当院は、がんの専門病院であり、本来、「本態性振戦」の治療の担当診療科は脳神経外科、神経内科であるため、大阪大学医学部附属病院の脳神経外科、神経内科の先生方とタッグを組む形で集束超音波治療装置を用いた本態性振戦治療の臨床研究 (2015年12月～2016年9月の期間に10例) が InSightec 社の協力の下スタートした。そして 2016年12月には装置の薬事承認、更に 2019年6月には薬物療法で十分に効果が得られない本態性振戦を対象とした本装置を用いた治療が保険収載されることになった。

1 集束超音波治療装置とは

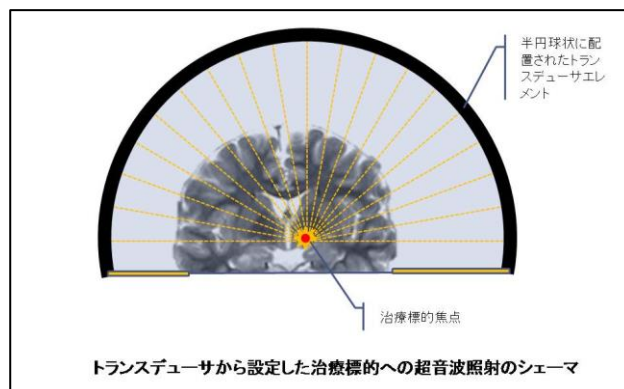
1.1 原理と構造

集束超音波治療装置はその名前の通り、従来超音波検査に用いられる超音波を低侵襲的に多方向から1点に集束させて照射することで標的となる組織の温度を約 60℃まで上昇させ細胞を壊死させる治療方法である。そのため各素子は半球状に配置され、頭部をその中に固定する方式となっている。



この仕組みは超音波をガンマ線に置き換えると放射線治療で用いられているガンマナイフと似通っている。ガンマナイフユニットの中には 192 個のコバルト (Co60) 線源が半球状に配置されており、各々からガンマ線が中心の 1 点に向けて集中照射するように配置されている。そのため標的病変に対して短時間で高線量の照射が可能となる一方、周囲組織に対する影響は最小限となっている。頭部にフレームを固定する必要があるが、非常にシャープな線量分布であり、他の定位放射線治療装置に比較すると、周辺組織への被ばくは極めて少ない特徴がある。

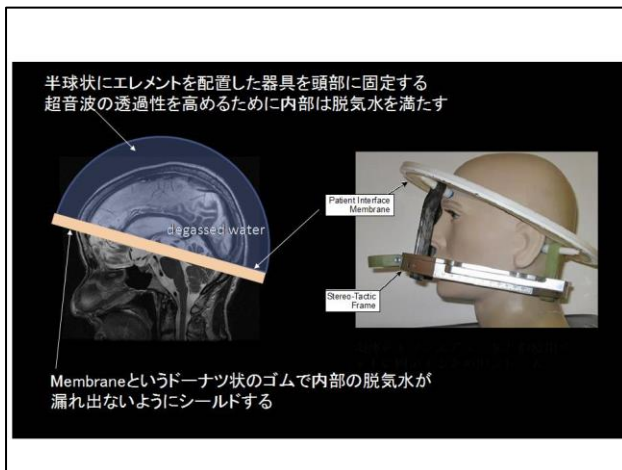
これに対し集束超音波治療装置では超音波を低侵襲的に最大 1024 本を 1 点に集束させて照射することで標的となる組織の温度を約 60℃まで上昇させ細胞を壊死させる治療方法である。元来、超音波は組織へのダメージを与えるものではないので、非常に安全な治療といえる。



しかしながら超音波は、媒体により伝わる特性がある。つまり気体、液体、固体などの媒体中を伝搬するが、真空中では伝わらない。また、光が透明な媒体を伝わる（光は真空中でも伝わる）のに対し、超音波は光の通らない媒体中でも伝わる。媒体により伝わりやすさが違い、気体<液体<固体の順で伝搬効率が高くなり、音速も速くなる傾向がある。空気中の音速は約 340m/s だが、水中では約 1,500m/s になる。また、超音波は周波数が高いほど減衰率が高くなるため、可聴音より短い距離しか届かない。そのため集束超音波治療装置では脱気水をトランスデューサエレメントと頭部の間に満たす機構がある。

集束超音波治療器装置は、焦点領域において超音波照射エネルギーをサーマル・エフェクトにより熱に変換する。周波数が高いほどこの熱交換効率は高く、より少ない照射エネルギーで焦点に熱凝固を形成できる。よってこの熱交換効率の観点からは、周波数は高い方が望ましい。そのため、ExAblate 4000 では周波数 620~720kHz の周波数帯が使用されている。

また骨部での超音波吸収は軟組織の 40 倍程度と大きいことから、経頭蓋超音波照射により標的部位に熱凝固を生じさせる本装置では、頭蓋骨での超音波吸収による発熱が発生する。そのためトランスデューサエレメントと頭部の間に満たされた脱気水は 15℃程度に保たれ、頭蓋骨で発生する熱を短時間に冷却し、脳内組織の温度上昇を抑制する効果も担っている。



患者を装置に固定したときの状態

1.2 アブレーション

集束超音波治療では、超音波エネルギーの熱への変換によってアブレーションを引き起こしている。超音波が組織中を伝播すると超音波エネルギーは吸収、散乱等により減衰していく。超音波エネルギーが吸収されると分子運動に変換され熱を発生する。フェーズドアレイトランスデューサの位相制御によって超音波が集束する焦点領域では、温度上昇が最高となるようにコントロールされている。この焦点領域で生体組織の温度が必要十分な時間、高温に維持されると蛋白変性、細胞壊死がおり、その細胞は死滅する。この現象を「アブレーション」と呼ぶ。集束超音波治療ではふるえの原因となる視床下部の Vim 核をアブレーション治療することで本態性振戦の治療を行う。

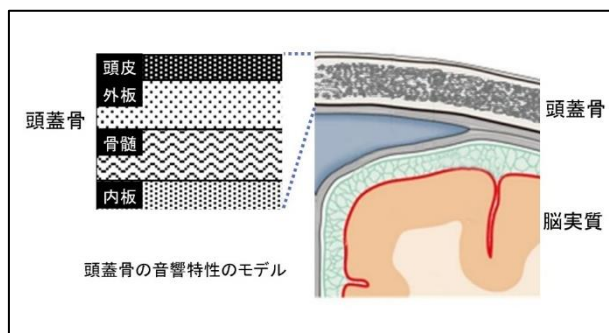
1.3 MR による温度測定

MR 装置では生体組織の温度変化に伴い水成分のプロトン共鳴周波数がシフトする現象を利用して相対的な温度変化の測定が可能である。この温度依存現象では生体内の絶対温度測定はできないが、相対的な変化は測定可能である。集束超音波治療では患者の体温を基準に超音波の照射による温度上昇を計算し組織の推測温度を算出することによってターゲット部の温度変化をリアルタイムに観察できるようになっている。

1.4 頭蓋骨の影響

さらにこの治療を行うためにはクリアしなければならない超音波ならではの条件がある。それは頭蓋骨の形状に関することである。

頭蓋骨は解剖学的に外皮質、骨髄、内皮質の三層に分離することができる。超音波にとってこの組成の違いは超音波の伝達に大きく影響するため、頭皮、頭軟組織を含め 5 層の音響特性を用いて、照射エネルギーを入力として熱伝達関数を計算する必要がある。



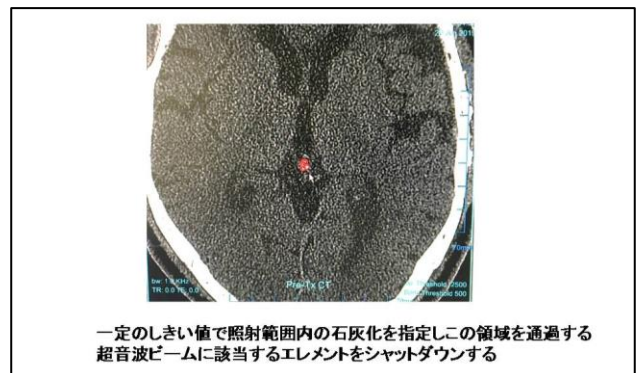
そのため治療の対象となる患者頭部の CT 画像を治療前に既定の撮影条件で取得し、超音波の透過率を評価するためにその CT 画像から患者の骨構造をモデル化した頭蓋骨密度比(skull density ratio:SDR)を計算する。超音波は SDR が低い（綿のように頭蓋骨内の骨密度がまばら）場合、通過しにくく、超音波出力を上げて頭蓋内のターゲットの温度があまり上昇しない。また到達エネルギーを増やすための高出力の超音波照射は合併症を引き起こすリスクを高めてしまう原因となる。日本人は SDR がやや低めの傾向であるため、事前の CT 検査にて算出した SDR が低値の場合、ターゲットの十分な加温が難しく改善効果の見込みが低くなることから、一定の基準値以下ではこの治療の適応対象外との選別がなされる。

1.5 石灰化領域と副鼻腔の影響

集束超音波装置では治療標的とする狭い領域に超音波を集束するために、フェーズドアレイトランス

デューサを用いている。フェーズドアレイトランスデューサは、複数のエレメントから構成されており、各エレメントは、それぞれ異なる電子チャンネルに接続され、電子的に個々に作動する構を有する。各エレメントは同じ周波数で作動するが、標的とする領域までの距離に応じて、それぞれの位相を調整することにより、個々のエレメントからの超音波の位相が揃う領域、つまり焦点の場所を制御することができる。この制御を用いてより正確な焦点を作るために、照射前のプランニングにおいて以下の2つの調整をする必要がある。

ひとつは音響吸収の大きな石灰化領域を事前に撮像したCT画像のCT値をもとにシステムが特定し、この領域を通過する超音波ビームに該当するエレメントをシャットダウンして、その領域を避けた超音波の照射パターンにすることである。



ふたつ目は、副鼻腔などの空隙、手術の傷跡など軟組織との音響特性が大きく異なる組織の境界での超音波反射による発熱を避けるため、これらの領域をNPR (No Pass Region) としてMRI画像上で操作者が指定することで、NPRを通過する超音波照射に該当するエレメントをシャットダウンして、NPRを避けた超音波の照射パターンにすることである。

これらの操作はCT画像とMRI画像をフュージョンした画像を用いることによって計画する。



2 本態性振戦とは

本態性振戦とは、特定の動作や姿勢をしたときにふるえが起きる病気である。症状としては

- ・ 手がふるえて字が書けない
- ・ グラスを持った手がふるえる
- ・ 箸が持てない
- ・ 首が小刻みにふるえる
- ・ 声がふるえる

などがある。

本態性振戦はふるえのみが症状の病気である。40歳以上では4%、65歳以上では5~14%が本態性振戦の患者であるといわれている。普通、年齢とともに少しずつ悪くなっていく。本態性振戦のふるえは軽いうちは問題にならず、生命の危機に関わると言った類の病気ではない。しかし、ふるえによって日常生活を営むのに支障が出てきたり、人目を気にし過ぎて外出の機会が失われてしまったりといったこ

とが起こる。そのような場合には、然るべき治療が必要となる。また本態性振戦と間違えられやすいのが、パーキンソン病である。パーキンソン病は脳の異常を原因として発症する病気だが、症状のひとつには振戦が含まれている。そのため両者は間違えられやすいが、パーキンソン病の場合は振戦以外にも様々な症状が出てくるのが、本態性振戦との大きな違いである。またパーキンソン病の振戦は、安静時に出てくることも違いのひとつである。

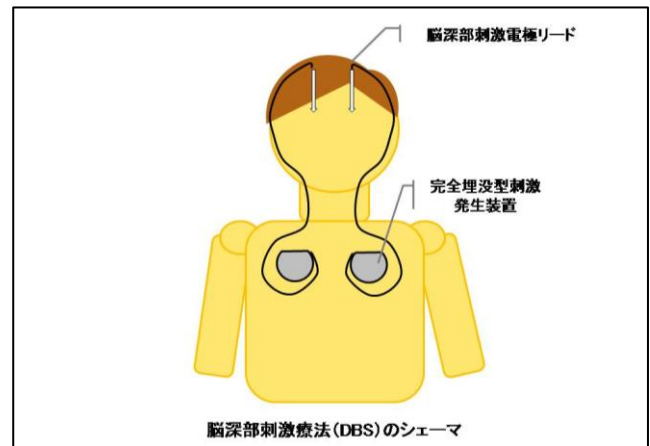
本態性振戦に対する従来からの治療法としては

- ・ 薬物療法
- ・ 手術
 - 脳深部刺激療法 (DBS)
 - 凝固術

などがある。脳深部刺激療法は振戦を引き起こす脳の部位に電極を挿入して、外部から刺激を加えることで振戦の発症を抑制するものである。

電極は脳内に挿入したままの状態とするが、数年おきにバッテリーを取り換える手術を必要とする。

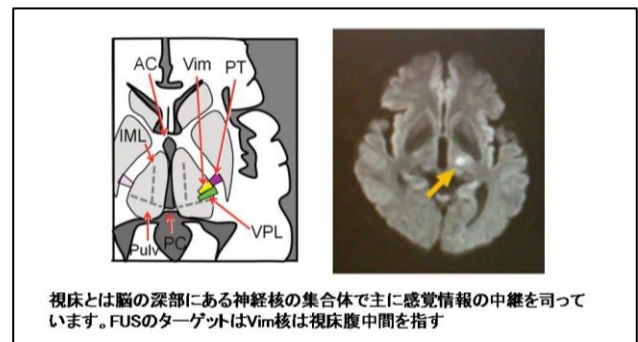
また、脳内に異物を挿入するため、感染を起こす可能性もある。



凝固術は頭蓋骨に小さな穴を開けて熱凝固針を刺入し、ふるえの原因となる部位を凝固させる。健康保険の適応のある治療である。古くから行われている治療法であり、MR の導入などにより治療技術は向上している。

脳深部刺激療法との違いは、凝固術は不可逆的な治療で、脳深部刺激療法は可逆的な治療である。

こういった従来の治療に対し、集束超音波治療はMRI 画像を見ながらふるえの原因となる部位に向けて超音波を集束させて凝固破壊する。ターゲットは Vim 核 (視床腹中間) である。



超音波が頭蓋骨を透過するため、従来の手術療法のように頭蓋骨に穴をあける必要がない。

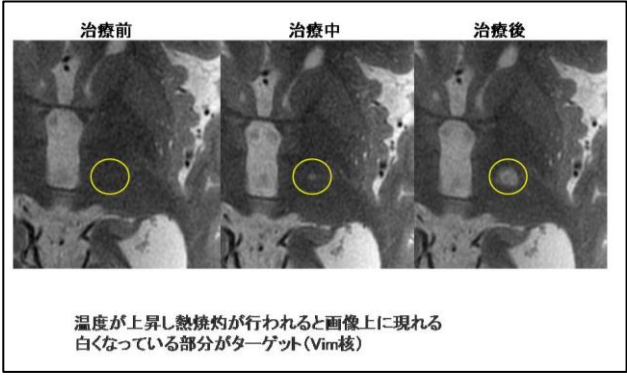
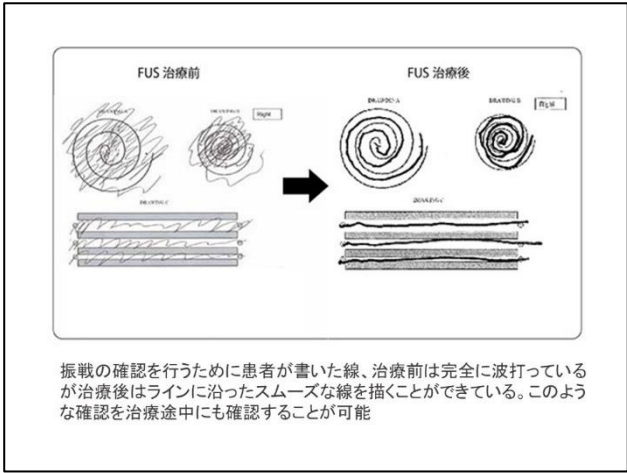
この様に集束超音波治療は低侵襲的に本態性振戦を治療する新たな手法として脚光をあび、2019年6月には薬物療法で十分に効果が得られない本態性振戦の治療手技として保険収載された。

3 MR ガイド下集束超音波治療の当日の流れ

一般的な治療の流れは以下の通りである。

- ① キャビテーションの発生を防ぐため、髪の毛を剃り、頭皮に傷がないことを確認する。
- ② 治療中に患者の頭部が動かないよう、定位脳固定フレームを用いて頭部を固定する。
- ③ メンブレンを取り付けトランスデューサと頭皮間をシーリングし、水冷却装置を起動し、トランスデューサと頭皮間を脱気水で充填する。水漏れがないことを確認する。

- ④ 患者を固定した状態で MRI 画像を取得し、治療計画・モニタリングに用いる MRI 画像と事前に撮像した CT 画像のフュージョンを行う。
- ⑤ CT 画像を用いて超音波を照射する範囲内にある頭蓋内の微小な石灰化の CT 値をもとに指定し、トランスデューサの使用エレメントの調整を行う。
- ⑥ 取得した MRI 画像で前交連（AC）と後交連（PC）を結ぶラインを元に視床部位内の治療領域にターゲットを設定する。
- ⑦ 神経核に影響を与えない程度の低エネルギーでターゲットを照射し、MRI 画像モニタによって温度上昇が確認された焦点位置確認と治療標的位置の差を確認し、照射位置の調整を繰り返し補正する。
- ⑧ 照射毎に患者の神経的徴候検査を実施し、照射位置が間違っていないことを確認する。
- ⑨ 最終の位置調整が完了した時点で、本照射を始める。
- ⑩ 患者の神経学的評価を照射ごとに行いエンドポイントを確定する。



4 MR ガイド下集束超音波治療の長所と短所

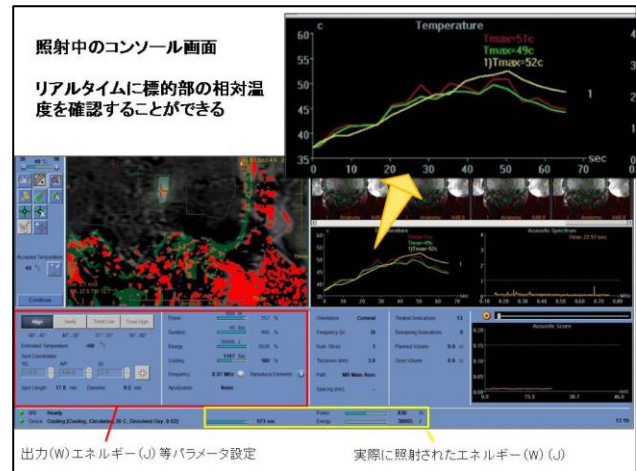
MR ガイド下集束超音波治療装置は MR 装置と集束超音波装置を組み合わせ、コンピュータで一体コントロールする。そのため数々の長所がある。

（長所）

- ① 事前計画の一部に CT 画像を必要とするが、主なプランニングと治療中の観察および治療後の評価はすべて MR を用いるため被ばくが一切ない。
- ② トランスデューサを頭部に完全固定するために、フレームを頭蓋骨に複数の金属ピンで固定する必

要から、固定ピンを打つ部分に局所麻酔を必要とするが、治療は覚醒状態で行う。治療中に医師が患者に質問したり、作業をさせたりすることで神経学的な評価を行い、治療の効果を確認する、低侵襲的治療である。

- ③ 治療計画と実際の治療は一連の手技として行われ、約半日ですべてを完結することが可能。
- ④ 治療のための焼灼はターゲットの温度を約 60°Cまで上げるが、直前に弱い出力で照射し、患者の神経学的評価をすることで患者個々に微妙に異なる Vim 核（視床腹中間）に正確にあたっているかを確認した後、治療のための本照射を確実に行うことができる。
- ⑤ フェーズドアレイトランスデューサを用いることによって、ターゲットの位置を約 0.5mm 単位で正確にコントロールし、かつターゲットサイズを 2mmΦ程度に絞り込むことが可能である。微細で複雑な脳内のピンポイントを焼灼するためには非常に有用な性能である。
- ⑥ 放射線治療ではありえない、照射中に照射されている部分とその温度をリアルタイムに画像で確認することが可能である。ターゲットの温度をグラフで確認することで、焼灼の完成度を物理的に評価することができる。



(短所)

- ① MR 装置を用いるため、体内金属や体内機器がある方は対象外となる。また閉所恐怖症の方も不可。
- ② 超音波を正確にターゲットに照射するために、頭髪を完全に剃り落とす必要がある。
- ③ 現時点では同時に両側の Vim 核の照射はできず、片側のみの治療となる。
(片側治療後、一定期間を置いたのち、反対側の治療は可能。ただし、保険適用はされない)
- ④ 事前の CT 検査で計測した頭蓋骨密度比が一定の値以下の場合、ターゲットの必要な温度上昇を見込めないため、治療対象外と判断される。また基準値以上であっても頭蓋骨密度比が低い患者ほど治療成績が低くなり治療中の痛みや熱感を強く感じ、場合によっては合併症を伴う確率が高くなる。特に日本人はこの SDR が低値である傾向がある。
- ⑤ 現時点では接続可能な MR 装置が GE ヘルスケア・ジャパン株式会社製とシーメンスヘルスケア株式会社の特定の機種に限定されている。
- ⑥ 高出力での照射を行った際、超音波の照射経路内でキャビテーションという現象が発生し、照射不可となる場合がある。キャビテーションとは短時間に泡の発生と消滅が起きる物理現象である。(超音波洗浄機ではこのキャビテーション現象を用いて物体の表面から汚れを落としている)

5 MR ガイド下集束超音波治療の今後

現在、MR ガイド下集束超音波治療は、視床を標的とし、薬物療法で十分な効果が得られない本態性振戦及びパーキンソン病における視床標的による振戦症状の緩和及び、淡蒼球を標的とし、薬物療法で

十分な効果が得られないパーキンソン病（脳深部刺激術が不適合の患者に限る）の運動症状の緩和について、薬事承認を得ており、視床標的による本態性振戦の症状緩和に対して保険適用となっている。今後は上述のパーキンソン病の視床標的における振戦症状の緩和と淡蒼球標的における運動症状の緩和への保険適用拡大が期待される。

そして、MR ガイド下集束超音波治療の脳への適応は近い将来、様々な機能的神経疾患の治療として不可欠なものとなると考えられ、脳腫瘍、脳塞栓溶解、ドラッグデリバリーなど、様々な方面への応用が期待されている。

（参考資料）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 Pmda, 平成 28 年度承認品目, MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate4000 医療機器製造販売承認申請
添付資料